

# Técnicas no invasivas de detección precoz de Temblor Esencial



# Preprocesado y análisis no lineal de neuroimagen funcional en estado de reposo

# Jose Ignacio Sánchez Méndez

## Trabajo Fin de Máster

Departamento de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial  
Escuela de Másteres y Doctorados de la UPV/EHU



Universidad  
del País Vasco Euskal Herriko  
Unibertsitatea

Directora: Miren Karmele López de Ipiña

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Motivación . . . . .	1
1.2. Objetivos de este Trabajo . . . . .	1
1.3. Estructura . . . . .	1
<b>2. Estado del arte</b>	<b>2</b>
2.1. Neuroimagen . . . . .	2
2.1.1. Anatomía básica del cerebro . . . . .	2
2.2. Datos del cerebro . . . . .	4
2.3. Estandar de imagen médica: DICOM . . . . .	6
2.3.1. Cabecera DICOM . . . . .	7
2.4. Estandar de imagen médica: NIFTI . . . . .	9
2.4.1. Cabecera . . . . .	9
2.5. Neuroimagen de temblor esencial . . . . .	10
2.5.1. Fisiopatología . . . . .	10
2.5.2. Imagen de Resonancia Magnética Funcional: fMRI . . .	11
2.6. Preprocesado de neuroimagen . . . . .	12
2.6.1. Conversión DICOM a NIFTI . . . . .	13
2.6.2. Extracción del cerebro . . . . .	13
2.6.3. Segmentación . . . . .	14
2.6.4. Slice Timing Correction . . . . .	14
2.6.5. Corrección de movimiento . . . . .	15
2.6.6. Detección de artefactos . . . . .	16
2.6.7. Registro basado en una template . . . . .	17
2.6.8. Suavizado . . . . .	20
2.7. Redes cerebrales . . . . .	20
2.8. Análisis no lineal . . . . .	24

<b>3. Metodología</b>	<b>26</b>
3.1. Visualización y selección de imágenes . . . . .	26
3.2. Preprocesado . . . . .	26
3.2.1. Transformación de formato . . . . .	26
3.2.2. Pipeline de preprocesado . . . . .	26
3.3. Construcción del mapa funcional . . . . .	29
3.4. Extracción de las regiones y estudio de la conectividad . . . . .	30
3.5. Extracción de parámetros . . . . .	31
3.5.1. Entropía Espectral de Shannon . . . . .	31
3.5.2. Entropía de permutación . . . . .	31
<b>4. Materiales</b>	<b>32</b>
4.1. Consideraciones éticas . . . . .	32
4.2. Pacientes para el experimento . . . . .	32
4.2.1. Datos demográficos . . . . .	32
4.2.2. Fuentes de origen . . . . .	32
4.3. Herramientas open source para el preprocesado de neuroimágen	33
4.3.1. Introducción a python . . . . .	33
4.3.2. Motor de flujos y preprocesado nipype . . . . .	33
4.3.3. Procesado de neuroimagen FSL . . . . .	33
4.3.4. Normalizado de imagen ANTs . . . . .	33
4.3.5. Machine Learning para neuroimagen Nilearn . . . . .	33
4.3.6. Preprocesado de series temporales fmri Nitime . . . . .	33
<b>5. Desarrollo</b>	<b>34</b>
5.1. Estructura del experimento . . . . .	34
5.1.1. Estructura de directorios . . . . .	34
5.1.2. Configuración del experimento . . . . .	34
5.2. Módulo preprocesado . . . . .	34
5.2.1. Parametrización . . . . .	34
5.2.2. Salidas . . . . .	34
5.3. Módulo extracción de mapa cerebral . . . . .	34
5.3.1. Parametrización . . . . .	35
5.3.2. Salidas . . . . .	35
5.4. Módulo extracción de regiones . . . . .	35
5.4.1. Parametrización . . . . .	35
5.4.2. Salidas . . . . .	35
5.5. Módulo para el cálculo de entropía . . . . .	35

5.5.1.	Densidad Espectral de Potencia . . . . .	35
5.5.2.	Entropía Espectral de Shannon . . . . .	35
5.5.3.	Entropía de permutación . . . . .	36
5.5.4.	Parametrización . . . . .	38
5.5.5.	Salidas . . . . .	38
5.6.	Persistencia e informe de los resultados . . . . .	38
5.6.1.	Parametrización . . . . .	38
5.6.2.	Salidas . . . . .	38
<b>6.</b>	<b>Estudio de resultados</b>	<b>39</b>
6.1.	Resultados . . . . .	39
6.2.	Discusión . . . . .	39
6.3.	Conclusiones . . . . .	39
6.4.	Líneas futuras . . . . .	39
<b>A.</b>	<b>Glosario</b>	<b>40</b>

# Índice de cuadros

2.1. Definición de transferencia de sintáxis . . . . .	8
--	---

# Índice de figuras

2.1.	Neurona cerebral . . . . .	2
2.2.	El cerebro requiere el 20 % de la energía total del cuerpo y entre el 60 y 80 % de esta energía es utilizada en las conexiones cerebrales (comunicación entre neuronas) . . . . .	3
2.3.	Imagen estructural del cerebro . . . . .	4
2.4.	Imagen funcional del cerebro . . . . .	4
2.5.	Respuesta hemodinámica . . . . .	5
2.6.	Resolución temporal . . . . .	6
2.7.	Imagen estandar DICOM . . . . .	7
2.8.	Cabecera DICOM . . . . .	8
2.9.	Red del temblor: A)Oliva inferior; B) Núcleo dentado; C)Núcleo rojo; D)Tálamo; E) Cortex-motor . . . . .	11
2.10.	Extracción del cerebro . . . . .	14
2.11.	Segmentación de imagen T1 . . . . .	14
2.12.	Diferentes slides de un volumen 3D . . . . .	15
2.13.	Corrección del movimiento de rotación . . . . .	15
2.14.	Corrección del movimiento de traslación . . . . .	16
2.15.	Artefactos . . . . .	16
2.16.	Matriz de rotación . . . . .	18
2.17.	Vector de traslación . . . . .	18
2.18.	Registro de una imagen funcional en una imagen T1 del mismo individuo . . . . .	18
2.19.	Registro T1 en una template MNI . . . . .	19
2.20.	Suavizado con diferentes parámetros de filtro . . . . .	20
2.21.	Red de conectividad cerebral . . . . .	21
2.22.	Conectividad anatómica . . . . .	21
2.23.	Conectividad funcional . . . . .	22

2.24. Conectividad efectiva: La conectividad efectiva es una medida dirigida mientras que la conectividad funcional y estructural no lo son . . . . .	23
2.25. Matriz de conectividad . . . . .	24
3.1. DAG correspondiente con el pipeline de preprocesado . . . . .	28
3.2. Resultados de diferentes ejecuciones aplicando valores diferentes de suavizado con distintos algoritmos de extracción de mapa funcional . . . . .	29
3.3. Matriz de conectividad . . . . .	30
5.1. Ejemplo del cálculo de la entropía de permutación . . . . .	37

# **Técnicas no invasivas de detección precoz de Temblor Esencial**

Preprocesado y análisis de neuroimagen fmri en estado de reposo

## **Abstract**

Dentro de las técnicas de neuroimágen nos encontramos encontramos con la imagen funcional por resonancia magnética **fMRI** y la imágen anatómica **sMRI**, es una técnica no invasiva que permite el estudio basado en el fenómeno de resonancia magnética, que valora las características bioquímicas de los tejidos y que es especialmente efectivo a nivel cerebral. El entendimiento del funcionamiento del cerebro humano es un desafío constante en el campo de la neurociencia. En áreas de psicología clínica, neurofisiología y neurociencias, es de interés describir cuantitativamente, así como cualitativamente, las funciones neuronales en condiciones consideradas normales y bajo la influencia diversos trastornos para posteriormente utilizar este conocimiento con fines de diagnóstico. En el presente trabajo se comenzará por el estudio y aplicación de algunas de las técnicas de procesado de neuroimagen que actualmente están en desarrollo para finalmente realizar el estudio no lineal de las imágenes de afectados por la enfermedad de Temblor Esencial, con el fin de obtener más conocimiento sobre la influencia de esta enfermedad en la actividad cerebral en estado de reposo.

# **Capítulo 1**

## **Introducción**

### **1.1. Motivación**

### **1.2. Objetivos de este Trabajo**

El análisis no invasivo del cerebro mediante neuroimagen, permite obtener valiosa información para la neurociencia y la medicina moderna. El presente estudio está orientado a la investigación y en la ayuda al diagnóstico precoz de la enfermedad de Temblor esencial. En este sentido se abordarán los siguientes objetivos:

- Investigar técnicas de procesado y análisis de imagen fMRI en Temblor esencial y otros desordenes.
- Investigación de las técnicas de construcción de redes cerebrales.
- Análisis de la evolución de la intensidad en los mapas del fMRI
- Investigar técnicas de análisis no lineal de neuroimagen,
- Construcción de una herramienta opensource modular, reutilizable y escalable orientada al análisis de neuroimagen

### **1.3. Estructura**

# Capítulo 2

## Estado del arte

### 2.1. Neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen han cambiado el panorama en que los científicos abordan las hipótesis sobre la anatomía funcional del cerebro, especialmente en relación con el comportamiento y los trastornos clínicos. [4]

#### 2.1.1. Anatomía básica del cerebro

El cerebro humano está compuesto por alrededor de  $10^{11}$  **neuronas** y sobre  $10^4$  sinapsis por cada neurona comprimidas en un volumen de unos  $1,400\text{cm}^3$ .

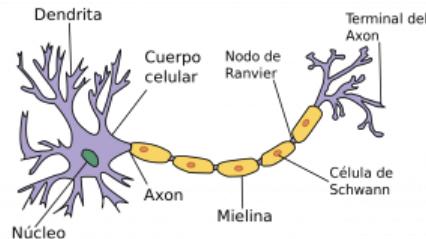


Figura 2.1: Neurona cerebral

Las neuronas están densamente conectadas y tienen muchas **dentritas**. Así mismo los axones conducen las señales eléctricas y están recubiertos por mielina. La mielina es un factor determinante a la hora de establecer la señal y el contraste de la resonancia magnética. Las neuronas se organizan en tres tipos de **tejidos**:

- Sustancia Gris (GM): Contiene numerosos cuerpos celulares (somas) y relativamente pocos axones cubiertos de mielina. Se asocia con la función del procesamiento de la información, es decir con la capacidad del razonamiento. Se localiza en la superficie del cerebro, formando la corteza cerebral, que corresponde con la organización más compleja de todo el sistema nervioso.
- Sustancia Blanca (WM): Principalmente está formado por un gran número de axones (parte de la neurona encargada de transmitir la información) cubiertos de mielina y contiene relativamente pocos cuerpos celulares. Se corresponde con la parte interior del cerebro.
- Fluido Cerebroespinal (CSF): Para la protección mecánica básica e inmunológica del cerebro.

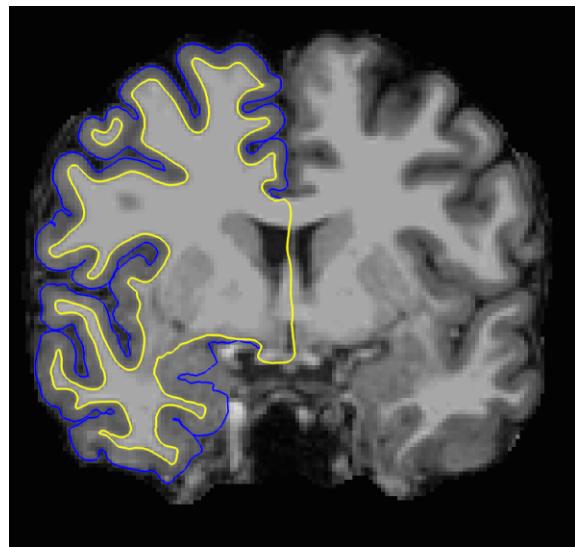


Figura 2.2: El cerebro requiere el 20 % de la energía total del cuerpo y entre el 60 y 80 % de esta energía es utilizada en las conexiones cerebrales (comunicación entre neuronas)

[9]

## 2.2. Datos del cerebro

El campo de la neuroimagen incluye el uso directo o indirecto de varias técnicas de imagen estructural o funcional del cerebro.

Los datos anatómicos o [imagen](#) anatómica describen el tamaño, la forma y la integridad de las estructuras de los tejidos en el cerebro. Se obtiene al realizar una resonancia magnética convencional y nos permite visualizar de manera contrastada la sustancia gris y la sustancia blanca.

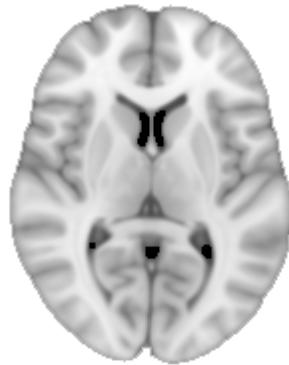


Figura 2.3: Imagen estructural del cerebro

Los datos [funcionales](#) calculan los patrones de activación de las diferentes poblaciones de neuronas o regiones dentro del cerebro. Permite detectar zonas de mayor oxigenación en el cerebro cuando el paciente está realizando una actividad o en estado de reposo.

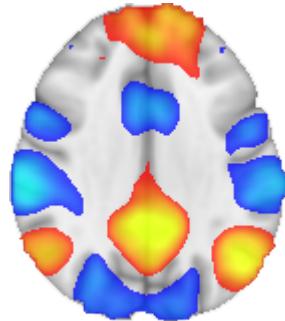


Figura 2.4: Imagen funcional del cerebro

[9, 8]

## Datos funcionales

Mide la actividad neuronal a través de la señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre de cada voxel (**BOLD**). La actividad neuronal causa una mayor demanda de energía, a través de un proceso llamado respuesta hemodinámica la sangre libera oxígeno a las neuronas activas, disparadas a una tasa mucho mayor en comparación con las neuronas inactivas. [9, 4]

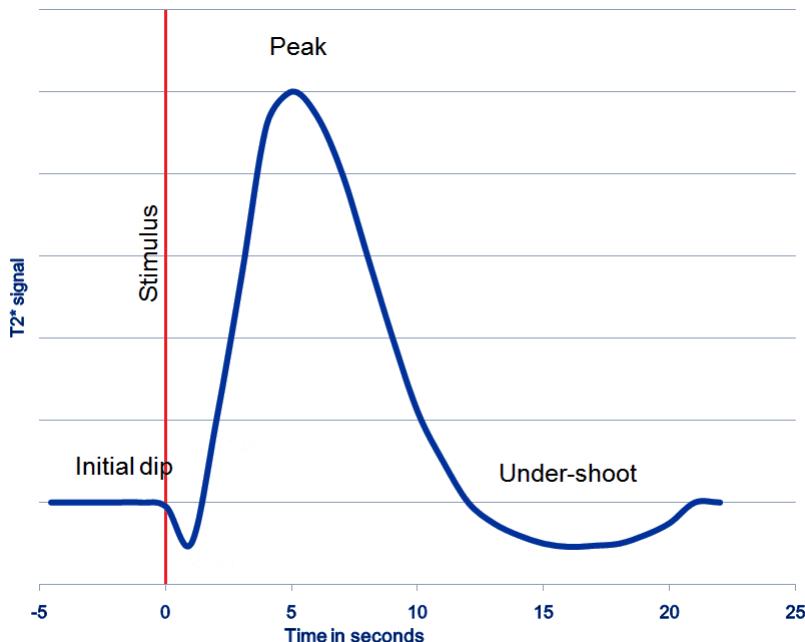


Figura 2.5: Respuesta hemodinámica

Mientras que la actividad neuronal ocurre en milisegundos, la respuesta hemodinámica es más lenta y toma alrededor de 5 segundos en alcanzar su máximo como se puede ver en la figura 2.5 seguido por un descenso inferior al nivel basal aproximadamente a los 15 segundos.

En la mayoría de las aplicaciones la resolución espacial se encuentra entre 1 y 5mm. La resolución temporal suele estar entre 0.5 y 3 segundos 2.6.[13, 9, 8]

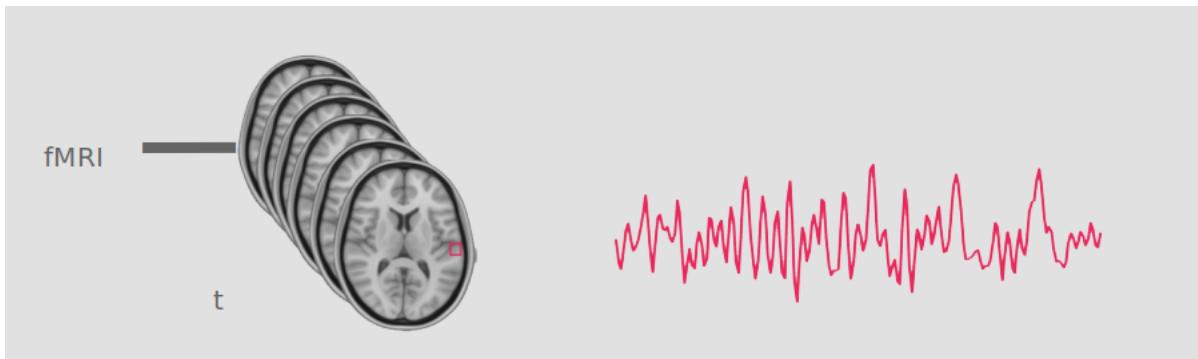


Figura 2.6: Resolución temporal

Existen dos modalidades principales de fMRI:

- **Task fMRI:** El sujeto realiza una tarea durante el escaner
- **Rest fMRI:** El sujeto se encuentra relajado y no hace ni piensa en nada durante el escaner.

El presente experimento se obtiene un conjunto de datos basado en la segunda modalidad.

### 2.3. Estandar de imagen médica: DICOM

Del Inglés *Digital Imaging and Communications in Medicine* fué creado por *National Electrical Manufacturers and Association* para permitir la visualización y distribución de imágenes médicas. Es el estandar mundialmente reconocido para este fin.[11]

DICOM tiene un conjunto muy amplio de servicios, la mayoría de los cuales implica transmisión de datos sobre la red, y el formato de fichero en que se sustenta es en realidad una ampliación posterior y de menor importancia del estándar. Queda recogido en el PS3.10 [6] del estandar.[12]

Un único archivo DICOM contiene la cabecera, la cual contiene información sobre el nombre del paciente, el tipo de escaner, la dimensión de la imagen y otros metadatos, además de todos los datos de la imagen en formato binario. Es posible comprimirlo a fin de reducir el tamaño de la imagen. A menudo son separados en *slices* de dos dimensiones, pero pueden ser combinadas en un único archivo.[11]

### 2.3.1. Cabecera DICOM

La siguiente [imagen](#) muestra un hipotético archivo DICOM. En este ejemplo, los primeros 794 bytes son usados para la cabecera DICOM, la cual informa de la dimensión de la imagen y guarda otra información sobre el escaner. El tamaño de la cabecera puede variar en función de cuanta información se almacena en ella. En este caso se encuentra una imagen de  $109 \times 91 \times 2$  voxels, con una resolución de un byte por voxel (por tanto el tamaño total de la imagen es de 19838 bytes). La imagen se encuentra a continuación de los datos de la cabecera, generalmente en el mismo archivo.

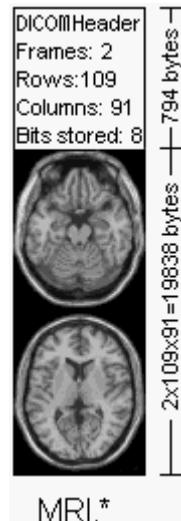


Figura 2.7: Imagen estandar DICOM

El estandar de almacenamiento que recoge DICOM, reserva los 128 primeros bytes para el preambulo(el cual generalmente no contiene información, son todo ceros) segido por los caracteres ‘D’, ‘I’, ‘C’ y ‘M’. Tras estos caracteres aparece la información de la cabecera, la cual se organiza en “grupos”. Por ejemplo el grupo *002hex* en la siguiente [imagen](#) es el grupo de los metadatos del archivo, en el siguiente ejemplo contiene tres elementos: uno define la longitud del grupo, otro guarda la versión del archivo y el tercero almacena la sintaxis de transferencia.

First 128 bytes: unused by DICOM format  
Followed by the characters 'D','I','C','M'  
This preamble is followed by extra information e.g.:

```
0002,0000,File Meta Elements Group Len: 132
0002,0001,File Meta Info Version: 256
0002,0010,Transfer Syntax UID: 1.2.840.10008.1.2.1.
0008,0000,Identifying Group Length: 152
0008,0060,Modality: MR
0008,0070,Manufacturer: MRIcro
0018,0000,Acquisition Group Length: 28
0018,0050,Slice Thickness: 2.00
0018,1020,Software Version: 46\64\37
0028,0000,Image Presentation Group Length: 148
0028,0002,Samples Per Pixel: 1
0028,0004,Photometric Interpretation: MONOCHROME2.
0028,0008,Number of Frames: 2
0028,0010,Rows: 109
0028,0011,Columns: 91
0028,0030,Pixel Spacing: 2.00\2.00
0028,0100,Bits Allocated: 8
0028,0101,Bits Stored: 8
0028,0102,High Bit: 7
0028,0103,Pixel Representation: 0
0028,1052,Rescale Intercept: 0.00
0028,1053,Rescale Slope: 0.00392157
7FE0,0000,Pixel Data Group Length: 19850
7FE0,0010,Pixel Data: 19838
```

Figura 2.8: Cabecera DICOM

Los elementos requeridos dependen del tipo de imagen, en la parte 3 del archivo DICOM de ejemplo en la imagen 2.8 aparece como ‘MR’ (0008:0060), por tanto tendrá que contener los elementos que describen un **MRI**. La ausencia de este elemento supone una violación del estandar.

Un elemento de particular importancia es **002:0010** (ver la tabla 2.1), el cual define el identificador único de transferencia de sintaxis **Transfer Syntax Unique Identification**. Este valor informa la estructura de los datos de la imagen, revelando si los datos han sido comprimidos o no (lo que podría suponer perdidas en los datos de altas frecuencias).

Transfer Syntax UID	Definition
1.2.840.10008.1.2.x	Raw data, Explicit VR x = 1: Little Endian x = 2: Big Endian
1.2.840.10008.1.2.4.xx	JPEG compression xx = 50-64: Lossy JPEG xx = 65-70:Lossless JPEG
1.2.840.10008.1.2.5	Lossless Run Length Encoding
1.2.840.10008.1.2	Raw data, Implicit VR, Little Endian
1.2.840.10008.1.2.4.xx	JPEG compression xx = 50-64: Lossy JPEG xx = 65-70: Lossless JPEG
1.2.840.10008.1.2.5	Lossless Run Length Encoding

Cuadro 2.1: Definición de transferencia de sintáxis

Además de informar sobre la técnica de compresión (si existe), el **UID** de la sintaxis de transferencia informa del orden de los bytes de datos sin procesar. Cada host puede almacenar de forma diferente los valores **integer** (big endian y little endian ordering). Si consideramos un entero de 16 bits con el valor 257: el byte más significativo almacena el valor 01 (= 255), mientras que el byte menos significativo almacena el valor 02. Algunas computadoras guardarán este valor como 01:02, mientras que otras lo almacenarán como 02:01. Por lo tanto, para los datos con más de 8 bits por muestra, un visor DICOM puede necesitar cambiar el orden de bytes de los datos para que coincida con el orden utilizado por el equipo.

## 2.4. Estandar de imagen médica: NIFTI

Como se ha mencionado con anterioridad, el estandar DICOM provee de un marco de trabajo para transferir, almacenar e imprimir imágenes médicas. Mientras este formato es muy flexible y comprensible, requiere de un gran esfuerzo y es costoso de implementar. Sin embargo, para investigar sobre estas imágenes es suficiente con un formato mucho más sencillo que almacena únicamente los metadatos más relevantes. Al contrario que DICOM, NIFTI es un formato muy simple. Este formato ha sido ampliamente aceptado en el campo de la investigación de neuroimagen, permitiendo combinar diferentes herramientas de análisis y procesado, desarrollada por distintos equipos.

### 2.4.1. Cabecera

Hereda su estructura de 348 bytes del formato estandar **ANALYZE**. En los últimos cuatro bytes de la cabecera se corresponden con el campo “mágico” que indica si la cabecera y la imagen están en un único archivo ( $magic = n + 1|0$ ) o en dos separados ( $magic = ni1|0$ ). Añade cuatro bytes adicionales al formato **ANALYZE** indicando la *extensión* de la cabecera. Por defecto esos cuatro bytes son ceros. La imagen y la cabecera pueden ser almacenados en ficheros distintos usando las extensiones .hdr y .img, o en un único archivo con la extensión .nii donde la cabecera ocupa los primeros 348 bytes y los datos de la imagen suelen ocupar a partir del byte 352.

## 2.5. Neuroimagen de temblor esencial

El temblor esencial (ET) es uno de los desordenes neurológicos más comunes con una prevalencia del 0.9 % en la población general, que incrementa con la edad y que puede afectar a las extremidades, la cabeza, el cuello, la voz o varias combinaciones, con una estimación de aproximadamente 5 % sobre los individuos de 65 años. El comienzo clínico es bimodal, algunos de los síntomas se presentan en una fase muy temprana de la vida, mientras otros síntomas se presentan en una fase más tardía. [5, 3, 10]

Algunos estudios recientes sugieren que se trata de un proceso de evolución lenta degenerativa con síntomas que no están relacionados con el sistema motor como disfunciones cognitivas, ansiedad, depresión y pérdida de audición. El diagnóstico clínico suele realizarse basado en el historial médico y los resultados de un examen neurológico. [5]

### 2.5.1. Fisiopatología

La fisiopatología del ET no se encuentra completamente entendida, pero algunos estudios clínicos y de imagen apuntan a que el cerebelo está involucrado. Se define como una acción de temblor con una frecuencia entre 4 y 8 Hz [10], en reposo, sin ningún otro trastorno neurológico. Algunos estudios neurológicos y de animales, post-mortem, indican que la oliva inferior, el cerebelo, el núcleo rojo, el tálamo y el cortex y sus neurotransmisores están involucrados. Estas áreas conforman la red conocida como cerebelo-tálamo-corticales (CTC).[1, 16, 10]

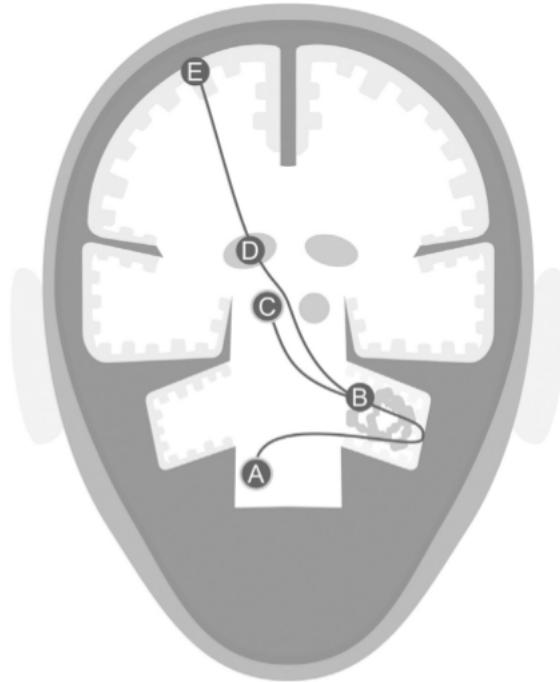


Figura 2.9: Red del temblor: A)Oliva inferior; B) Núcleo dentado; C)Núcleo rojo; D)Tálamo; E) Cortex-motor

Imagen extraída de [16]

Los estudios individuales basados en imagen estructural no han revelado anomalías significativas en pacientes con temblor esencial. Sin embargo, estudios patológicos más avanzados han mostrado cambios estructurales [16, 10].

### 2.5.2. Imagen de Resonancia Magnética Funcional: fMRI

La definición clínica de esta enfermedad se encuentra aún bajo debate. El diagnóstico clínico actual basado en la declaración de consenso de la Sociedad de Trastornos del Movimiento tiene un margen de error estimado del 37% de los falsos positivos.[16]

Las técnicas de neuroimagen podrían reducir potencialmente el margen de error en los diagnósticos al obtener información sobre la patología cerebral subyacente y, en última instancia, podrían utilizarse como una herramienta

de diagnóstico válida. Los estudios de imagen funcional son capaces de asociar el temblor esencial con la actividad cerebral en reposo o mientras realiza una actividad [16]. Las técnicas más comúnmente utilizadas en fMRI basan sus estudios en el principio de cambios de contraste **BOLD**. Estas técnicas utilizan las diferentes propiedades magnéticas de la oxigenación y desoxigenación de la hemoglobina con el fin de identificar cambios en el flujo de sangre en las regiones del cerebro. Los cambios BOLD durante los movimientos voluntarios se asocian principalmente con la activación de la corteza sensimotora contralateral, las regiones subcorticales y el cerebro ipsilateral junto con la desactivación significativa de las regiones subcorticales de la corteza sensitiva ipsilateral y el cerebelo contralateral [5]. Hasta la fecha hay pocos estudios basados en fMRI que evalúen los cambios **BOLD** relacionados con ET. Los sujetos con ET que manifestaron temblores durante el fMRI no solo muestran activación de estas áreas, si no también aquellas que componen la red cerebelo-talamo-cortical en la imagen 2.9.

Los artefactos generados durante la tarea son algunas limitaciones en este tipo de resonancias, a la hora de analizar la aparición de los síntomas del temblor esencial en un espacio confinado de un escáner MRI. Se pueden generar confusiones adicionales al intentar comparar los temblores involuntarios que aparecen en individuos con ET, con controles que a menudo se les pide imitar temblores. Se puede evitar la generación estos artefactos (*confounds* en inglés) realizando el estudio en estado de reposo [3, 5].

## 2.6. Preprocesado de neuroimagen

El pipeline de preprocesado de neuroimagen depende generalmente del investigador, que métodos y en qué orden aplicar dichos métodos entre los siguientes:

- Eliminación de los primeros volúmenes para corregir el efecto de la saturación magnética (los primeros volúmenes suelen tener una mayor intensidad). Algunas máquinas de MR ya lo realizan de forma automática.
  - Slice Timing Correction (fMRI)
  - Motion Correction (fMRI)
  - Artifact Detection (fMRI)

- Coregistro
- Normalización
- Smoothing o suavizado
- Filtro de pasa banda: aunque existe controversia está ampliamente aceptado el filtrado entre las frecuencias 0.01 y 0.08 Hz en estudios fMRI en estado de reposo.[9]
- Segmentación en regiones de interés (sMRI)
- Extracción del cerebro (sMRI)

### 2.6.1. Conversión DICOM a NIIfTI

La mayoría de las herramientas más conocidas para el procesado y visualización de imagen médica, todavía no son compatibles con el formato DICOM, requieren que las imágenes estén almacenadas en formato **NIIfTI**, sin embargo las imágenes capturadas por los escaneres actuales almacenan estas imágenes bajo el estándar DICOM. Dicho esto, el primer paso en cualquier flujo de preprocesado suele consistir en convertir las imágenes DICOM en imágenes NIIfTI. Esta tarea no siempre es sencilla ya que el estándar DICOM es particularmente complicado y diferentes escaneres pueden extender de forma diferente el estándar, dando lugar a información diferente e incluso duplicada [11]. Debido a esto nos encontramos incompatibilidades con el software que puede haber sido diseñado para su uso con un pequeño subconjunto de imágenes DICOM y por tanto mientras una herramienta de conversión funciona para unas imágenes, podría no hacerlo para otras.

### 2.6.2. Extracción del cerebro

Se trata del preproceso previo al registro y a la segmentación. Elimina los tejidos no cerebrales a fin de obtener mejores resultados en los pasos posteriores. Por ejemplo al registrar las imágenes funcionales en imágenes anatómicas de alta resolución. Las imágenes fMRI suelen tener muy pocos tejidos no cerebrales debido a la naturaleza de la imagen, sin embargo las imágenes MR de alta resolución a menudo tiene una gran cantidad de estos tejidos, como los ojos, la piel, grasa, músculo...etc y la robustez del algoritmo de registro depende en gran medida de la eliminación de estos tejidos [17].

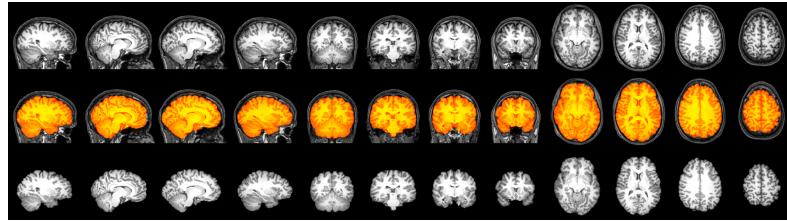


Figura 2.10: Extracción del cerebro

Generalmente se elimina el fondo de la imagen para analizar los *slice* de voxels.

### 2.6.3. Segmentación

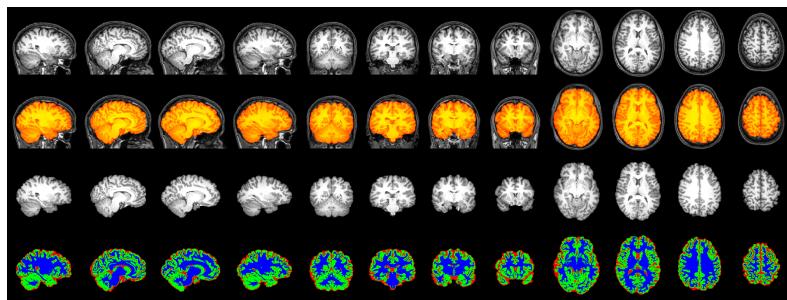


Figura 2.11: Segmentación de imagen T1

### 2.6.4. Slice Timing Correction

Dado que en las secuencias fMRI no se obtienen las *slice* de un volumen en el mismo instante de tiempo, es necesario tener en cuenta las diferencias temporales de la adquisición. Por ejemplo si obtenemos un volumen con 25 slices en orden ascendente y cada una de ellas se capta cada 100 ms, hay una diferencia de 2.5 segundos entre la primera y la última. Es necesario conocer el orden de la adquisición para poder aplicar la corrección correctamente. Son tipicamente captadas utilizando uno de los siguientes tres métodos:

- orden descendente (top-down)
- orden ascendente (bottom-up)

- intervalos

Slice Timing Correction se utiliza para compensar las diferencias de tiempo entre las adquisiciones de corte mediante la interpolación temporal de los cortes de modo que el volumen resultante sea casi equivalente a la adquisición de toda la imagen del cerebro en un solo punto de tiempo.

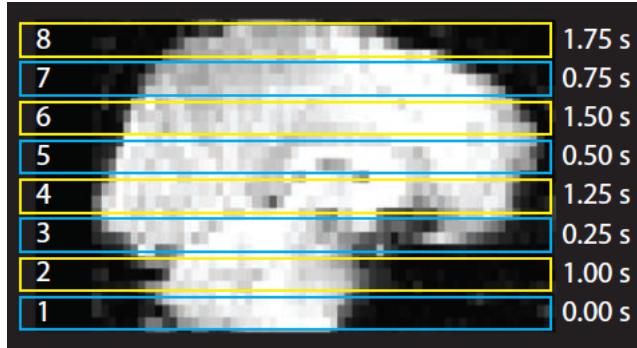


Figura 2.12: Diferentes slides de un volumen 3D

### 2.6.5. Corrección de movimiento

También conocido como realineado, es usado para corregir los movimientos de la cabeza durante la adquisición de la imagen de datos funcionales, dado que incluso los pequeños movimientos de la cabeza condicen a la variación indeseada de los voxel y reducen la calidad de los datos. Con la corrección del movimiento se busca minimizar la influencia de los movimientos, registrando cada uno de los volúmenes con un volumen de referencia. Este volumen de referencia suele ser la media de todos los puntos de tiempo. El movimiento de la cabeza se puede caracterizar por seis parámetros, tres de traslación a lo largo de los tres ejes  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$  y tres de rotación con el centro en los mismos ejes. Generalmente se realiza mediante una transformación afín de cuerpo rígido para transformar los datos con esos seis grados de libertad.

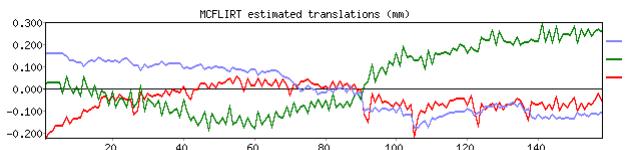


Figura 2.13: Corrección del movimiento de rotación

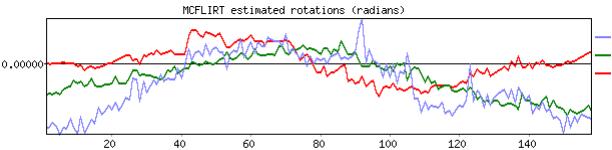


Figura 2.14: Corrección del movimiento de translación

### 2.6.6. Detección de artefactos

El movimiento de la cabeza altera sistemáticamente las correlaciones de la conectividad funcional en imágenes en estado de reposo. Casi ningún sujeto permanece inmóvil, se puede observar en la imagen como algunos se mueven drásticamente, este movimiento se puede apreciar por el pico tan agudo que aparece en la gráfica. Un movimiento tan severo y repentino puede influir en los resultados finales del experimento. [15]

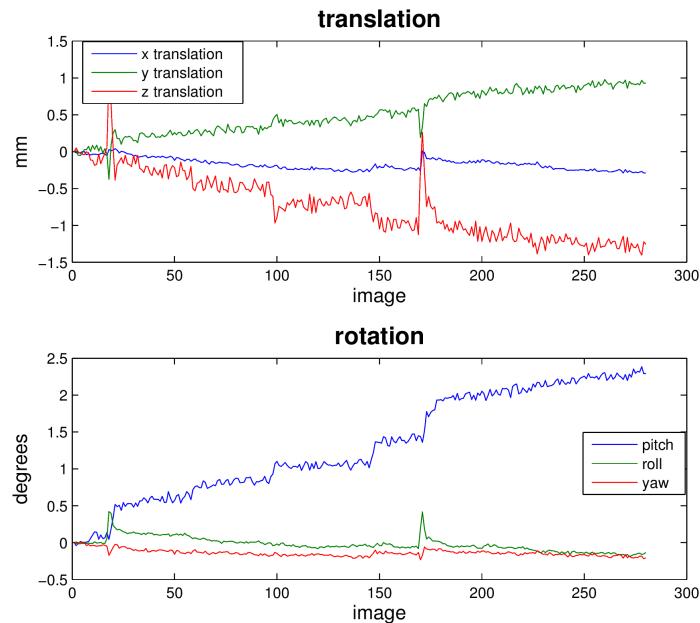


Figura 2.15: Artefactos

El preprocessado de corrección de movimiento intenta corregir los movimientos más pequeños, no obstante a veces es mejor simplemente eliminar los

volumenes que han sido adquiridos durante el movimiento extremo. La detección de artefactos se utiliza a fin de identificar estos volumenes para que sean eliminados en fases posteriores del análisis.

### 2.6.7. Registro basado en una template

Los usos más comunes de esta etapa del preprocesado son:

- Combinar diferentes sujetos en un grupo de estudio
- Corrección del movimiento
- Cuantificar cambios estructurales

#### Tipos de registro de imagen

- Segundo la complejidad en grados de libertad (df)
  - Cuerpos rígidos ( $6df$ )
  - Afine ( $12df$ )
  - No-lineal ( $> 12df$ )
- Normalización (la misma persona)
  - Sección cruzada (cross-sectional) entre diferentes modalidades de imagen.
  - Longitudinal en la misma modalidad entre dos visitas distintas
  - Longitudinal entre diferentes modalidades y distintas visitas.
- Normalización: registrar en una template, por ejemplo MNI152 T1.
- Un sujeto en otro distinto

**El registro lineal** es el más simple. Tiene 6 grados de libertad y consisten en traslación y rotación:

$$T_{rigid}(v) = Rv + t$$

Donde  $v$  es un voxel en el espacio en 3D, esencialmente una matriz de rotación  $R$  multiplica el voxel  $v$  y suma la traslación  $t$ . En otras palabras se obtiene la imagen, se rota y se traslada. Esta es una transformación de cuerpo rígido.

$$R = \begin{bmatrix} \cos \beta \cos \gamma & \cos \alpha \sin \gamma + \sin \alpha \sin \beta \cos \gamma & \sin \alpha \sin \gamma - \cos \alpha \sin \beta \cos \gamma \\ -\cos \beta \sin \gamma & \cos \alpha \cos \gamma - \sin \alpha \sin \beta \sin \gamma & \sin \alpha \cos \gamma + \cos \alpha \sin \beta \sin \gamma \\ \sin \beta & -\sin \alpha \cos \beta & \cos \alpha \cos \beta \end{bmatrix}$$

Figura 2.16: Matriz de rotación

$$t = (t_x, t_y, t_z)$$

Figura 2.17: Vector de traslación

Existen 6 grados de libertad ya que hay 3 ángulos de rotación y 3 posibles ejes de traslación  $x, y, z$ .

**El registro lineal afín.** La transformación afín tiene 12 grados de libertad. De la misma forma que la rígida, pero la matriz  $A$  no se limita a una matriz de rotación, todos los valores pueden ser distintos en cada posición, no existen restricciones. Es por esto que la matriz de transformación afín  $A$  tiene 9 campos (una matriz de  $3 \times 3$ ) y el vector de traslación 3, en total 12 grados de libertad. El vector de traslación es exactamente el mismo que el de la transformación de cuerpo rígido.

$$T_{affine}(v) = Av + t$$

Estás dos transformaciones lineales son las más utilizadas.

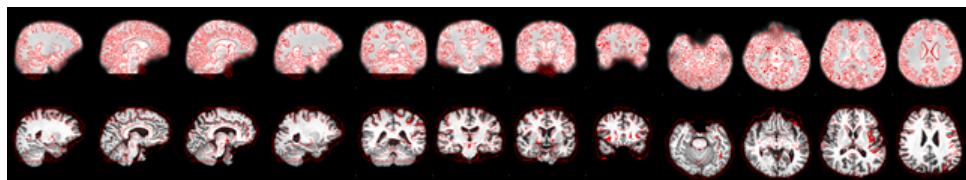


Figura 2.18: Registro de una imagen funcional en una imagen T1 del mismo individuo

**Normalización** . Se obtienen mejores resultados con un menor número de grados de libertad. Esto es debido a que se trata del mismo cerebro, y por tanto no es necesario realizar grandes transformaciones para registrar un cerebro utilizando otro distinto. Algunos ejemplos de análisis que no requieren plantillas de referencia ya que es suficiente con co-regularizar las imágenes:

- Identificar cambios longitudinales específicos de la ubicación: cambios en un mismo cerebro para diferentes visitas. Es decir, que ha cambiado en un cerebro en particular.
- Segmentación. Suponiendo que estamos interesados en identificar la materia blanca, gris o el área correspondiente a una patología no es necesario utilizar una template. Es posible realizarlo y existen métodos relacionados, sin embargo no es necesario.
- Análisis de intensidades.

Existen muchos otros ejemplos en los que no es necesario aplicar esta técnica de preprocesado. Conviene evitarlo si es posible, aunque existen contextos en los que es necesario registrar las imágenes utilizando una **template**.

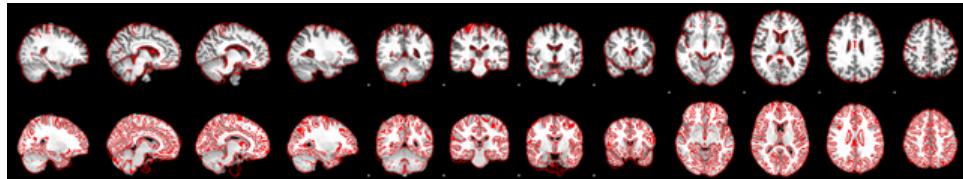


Figura 2.19: Registro T1 en una template MNI

**Registro basado en una template.** Asume que el cerebro puede ser manipulado en un espacio muestral dada una plantilla. A menudo está cuestión es motivo de debate. No siempre es razonable porque el cerebro es una estructura muy compleja. Se obtiene información anatómica de la plantilla, por ejemplo para poder identificar las regiones del cerebro. Ejemplos de análisis que requieren utilizar esta técnica:

- Para obtener resultados de una población (p. e. localización de lesiones)
- Describir hallazgos a nivel anatómico
- Segmentación utilizando un multi-atlas. Obtener información del diferentes template de atlas cerebrales.

## 2.6.8. Suavizado

Más comunmente conocido por el termino en inglés smoothing. Se trata de aplicar un filtro a la imagen. Al suavizar una imagen se incrementa el **SNR** de los datos filtrando las frecuencias más altas en el dominio de la frecuencia. Dicho de otra forma, elimina los cambios más pequeños de escala entre los voxels. Esto ayuda a que los cambios a mayor escala sean más evidentes. Existe una cierta variabilidad inherente en la localización funcional entre sujetos y por tanto suavizar ayuda a minimizar las diferencias espaciales entre sujetos y por esto es importante aplicar el filtro en estudios de grupos de sujetos.

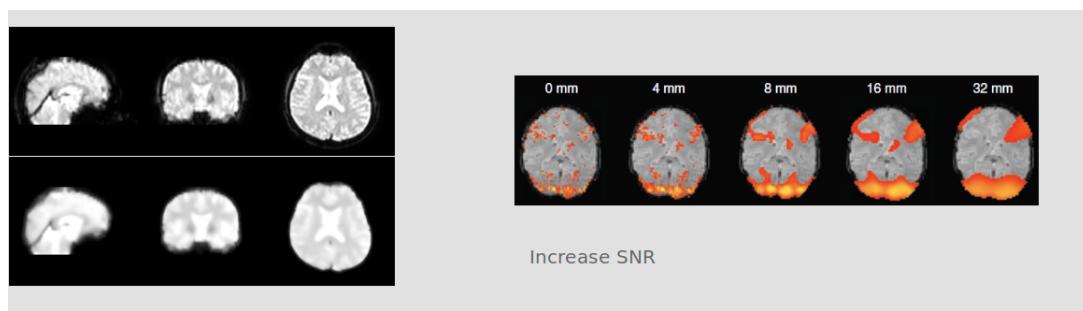


Figura 2.20: Suavizado con diferentes parámetros de filtro

El suavizado se implementa aplicando un Kernel gausiano 3D a la imagen, la cantidad de suavizado se determina por su anchura total establecido en el parámetro medio máximo (fwhm). Este parámetro indica el diametro del núcleo de suavizado. El valor de cada voxel se cambia como resultado de aplicar este kernel de suavizado a su valor original. Para el valor de este parámetro algunos autores sugieren usar dos veces las dimensiones de voxel como un punto de partida razonable.[9]

## 2.7. Redes cerebrales

El campo de las matemáticas que describe y cuantifica las redes se deno-  
mina teoría de grafos.

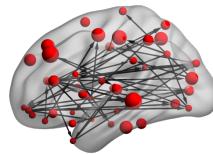


Figura 2.21: Red de conectividad cerebral

Para construir un grafo primero se seleccionan los nodos que constituirán el grafo. Una vez hecho esto es necesario definir la conectividad entre las distintas regiones del cerebro. Los nodos representan las regiones de interés del cerebro.

Existen distintas técnicas con el fin de seleccionar los nodos:

- Basada en los voxel: Cada voxel de la imagen es usado como el vértice del grafo.
- Basado en un atlas: Se definen los nodos por el conocimiento anatómico del cerebro.
- Basado en los datos: Los nodos son definidos basándose en los datos extraídos de las imágenes MRI.

La conectividad cerebral se puede clasificar según su naturaleza:

- Conectividad anatómica: decodifica las conexiones cerebrales anatómicas, estas conexiones típicamente son trazadas por la materia blanca (WM).

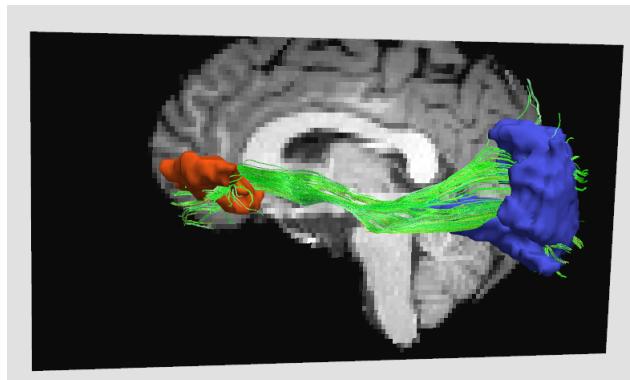


Figura 2.22: Conectividad anatómica

Las medidas utilizadas para el cálculo de la conectividad funcional son:

- Número de fibras
  - Volumen
  - Densidad
  - Longitud de las fibras
  - Anisotropía fraccional
  - Ratio de difusión media
  - Ratio de difusión radial
  - Ratio de difusión axial
- Conectividad funcional: define los distintos patrones de activación entre las distintas poblaciones de neuronas. Los nodos con actividad funcional similar están conectados.

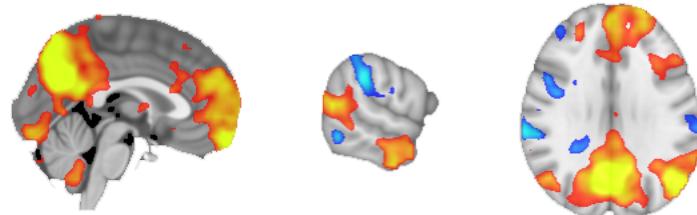


Figura 2.23: Conectividad funcional

Las medidas utilizadas para el cálculo de la conectividad funcional son:

- Correlación de Pearson
- Correlación Parcial
- Información mutua
- Coherencia
- Sincronización de fase
- Sincronización no lineal generalizada

- Conectividad efectiva: identifica interacciones causales subrayando la activación en orden temporal de activación o el flujo de información.

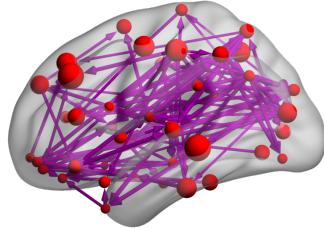


Figura 2.24: Conectividad efectiva: La conectividad efectiva es una medida dirigida mientras que la conectividad funcional y estructural no lo son

Las medidas que proveen las redes efectivas de conectividad son:

- Causalidad de Granger
- Entropía de transferencia
- Modelado causal directo
- Modelado de equación estructural

[9].

Una puede ser representada mediante su matriz de conectividad

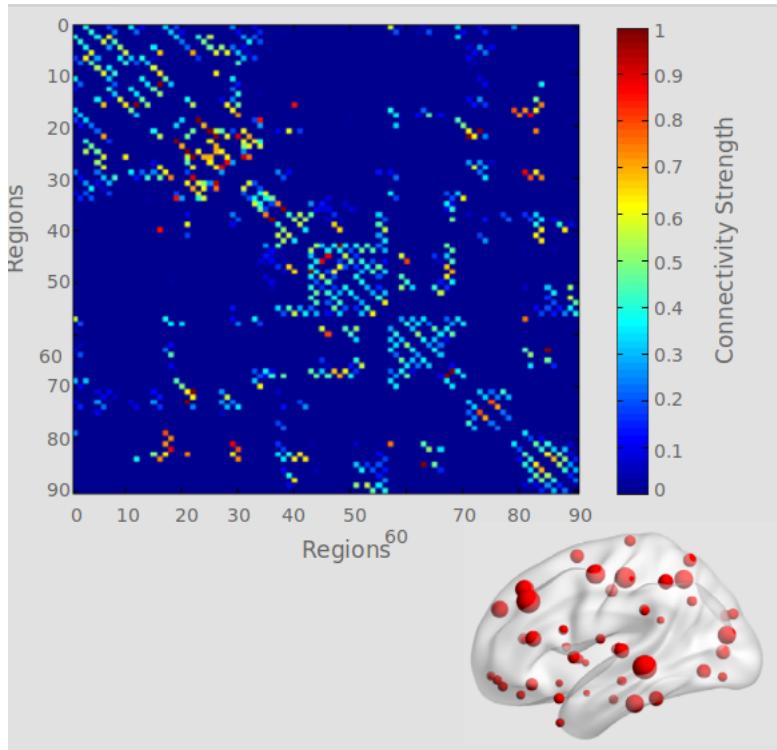


Figura 2.25: Matriz de conectividad

En la matriz 2.25 podemos observar que el nodo 52 y el nodo 3 no están conectados, dicho de otra forma el valor en la matriz es 0. Sin embargo el nodo 79 se encuentra fuertemente conectado con el 3.

## 2.8. Análisis no lineal

Desde 1994 el modelo lineal general (GLM) se ha convertido en la herramienta principal de análisis fMRI debido a su flexibilidad para incorporar múltiples variables independientes cualitativas y cuantitativas. El propósito del GLM, es predecir la variación de una variable dependiente en términos de una combinación lineal (suma ponderada) de las variables explicativas. El análisis estandar de datos fMRI se basa en un GLM. Las imágenes obtenidas por fMRI no son estacionarias pueden ser modeladas con técnicas no lineales dado su bajo coste computacional y por representar soluciones confiables.

-Introducción a las técnicas lineales -Justificación uso de medidas no lineales -Uso de técnicas no lineales

# Capítulo 3

## Metodología

### 3.1. Visualización y selección de imágenes

### 3.2. Preprocesado

#### 3.2.1. Transformación de formato

#### 3.2.2. Pipeline de preprocesado

El pipeline de preprocesado implementado se compone de las siguientes fases

1. Selección de volumenes para el procesado
2. Extracción del cerebro del volumen anatómico
3. Slice Timming Correction
4. Corrección del movimiento
5. Co-registro en dos fases
6. Eliminación de artefactos
7. Band pass filter
8. Suavizado Del inglés *smooth*

En la siguiente [3.1](#) se representa gráficamente las distintas fases del pre-procesado que se han implementado como primera etapa del presente trabajo.

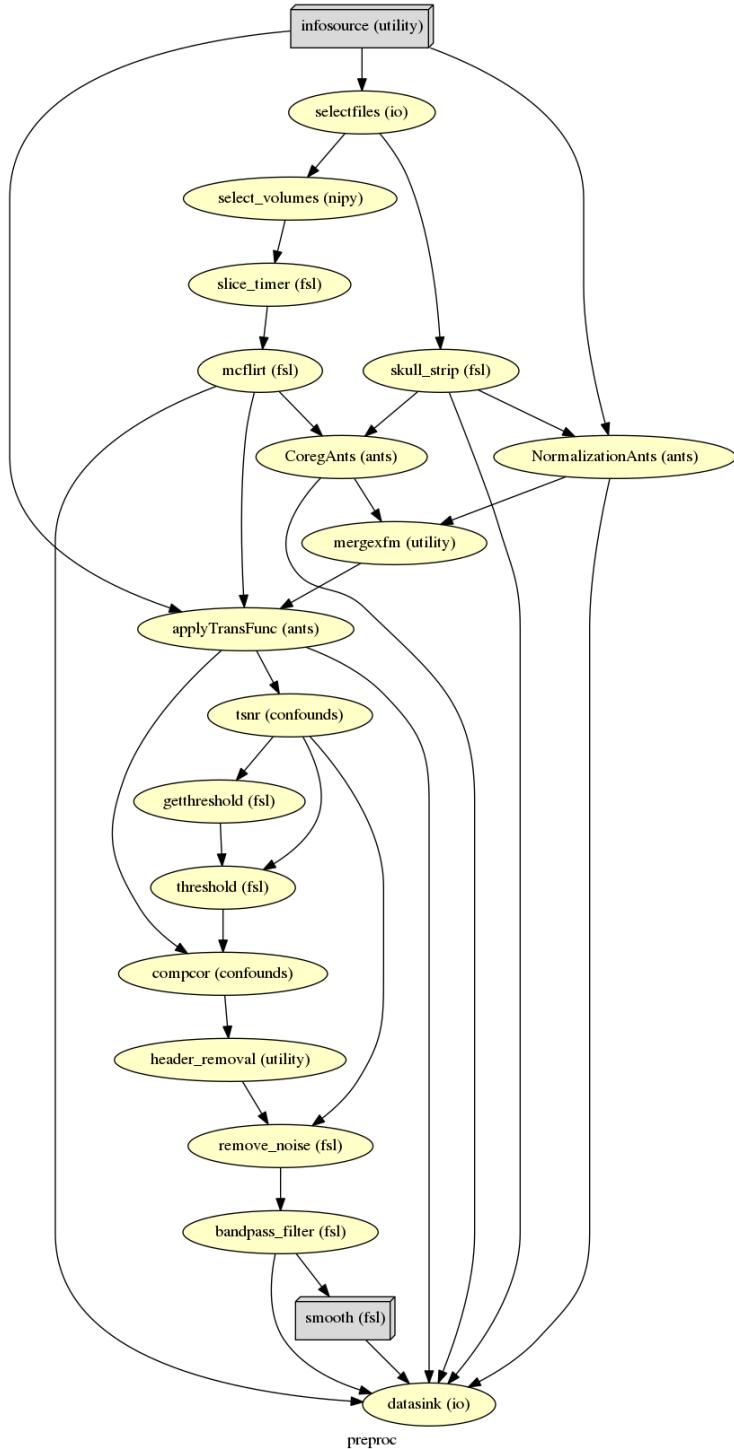


Figura 3.1: DAG correspondiente con el pipeline de preprocesado  
28

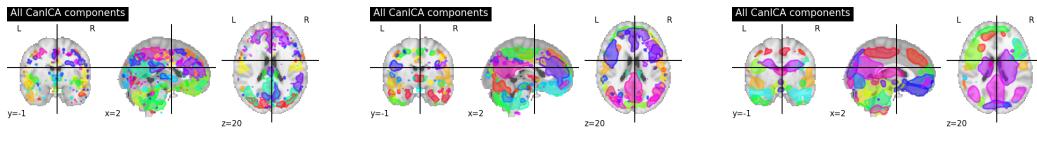
### 3.3. Construcción del mapa funcional

La construcción del mapa funcional se basa en el análisis **ICA**. ICA es un algoritmo de separación de fuente ciega que transforma un conjunto de señales en sus fuentes latentes asociadas. ICA hace no asumen ningún conocimiento a priori de estas fuentes. La única restricción impuesta a las fuentes es que son estadísticamente independiente y como mucho uno de ellos es gaussiano.[7].

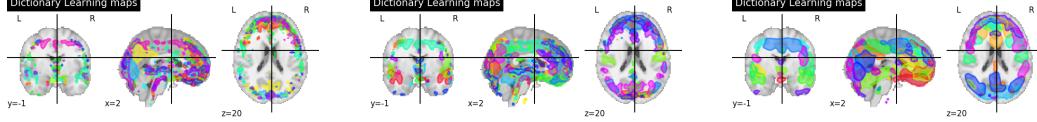
En 1998 aparece el primer metodo de generación de mapas de activación basado en ICA [14]. El resultado de aplicar ICA a un conjunto de datos 4D, como es el caso del fMRI, es componentes espaciales independientes, cada una de ella correspondiente con su perfil temporal.

Existen varios algoritmos ICA entre los que está el más utilizado **FastICA**, es un algoritmo de punto fijo que usa la negentropía como función de coste. Tipicamente ICA no se utiliza cn el fin de reducir la dimensionalidad si no para separar las señales superpuestas.

Retomando lo comentado en el capítulo 2, el suavizado permite identificar los cambios a mayor escala cuanto mayor es el kernel utilizado ya que estos se ven más evidentes. En la siguiente secuencia de imágenes se puede apreciar la relación de como afecta en el número de regiones encontradas y el tamaño de estás a medida que aumenta el tamaño del diametro del Kernel utilizado.



(a) Mapa funcional usando el algoritmo CanICA con los parámetros de suavizado: None-4mm-8mm



(b) Mapa funcional usando el algoritmo DictLearning con los parámetros de suavizado: None-4mm-8mm

Figura 3.2: Resultados de diferentes ejecuciones aplicando valores diferentes de suavizado con distintos algoritmos de extracción de mapa funcional

Inicialmente se construye un único mapa de conectividad incluyendo todos los individuos en la misma ejecución. Sin embargo esto no es correcto

dado que el experimento asume que la actividad neuronal en reposo de los individuos que padecen de ET, no sigue los mismos patrones de activación que los individuos controles se procede a construir un mapa funcional para cada subconjunto de sujetos. Uno con todos los sujetos que padecen de ET y por tanto se obtendrá un mapa funcional asociado a los patrones de actividad neuronal influenciada por la enfermedad, y otro para los controles que deberían considerarse poseen una actividad “normal” y por tanto los patrones de activación deberían aparecer distintos.

### 3.4. Extracción de las regiones y estudio de la conectividad

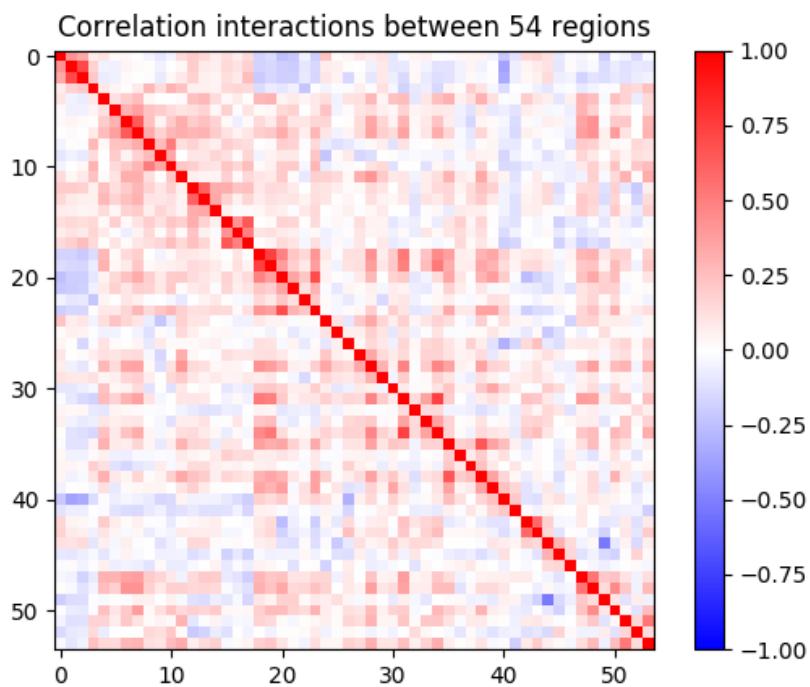


Figura 3.3: Matriz de conectividad

### **3.5. Extracción de parámetros**

#### **3.5.1. Entropía Espectral de Shannon**

Espectro de potencia

#### **3.5.2. Entropía de permutación**

# Capítulo 4

## Materiales

### 4.1. Consideraciones éticas

Protección de datos, anonimización.

### 4.2. Pacientes para el experimento

#### 4.2.1. Datos demográficos

#### 4.2.2. Fuentes de origen

1. Neuroimagen funcional: *fmri*
2. Neuroimagen anatómica: *MPRAGE*

## **4.3. Herramientas open source para el preprocesado de neuroimagen**

### **4.3.1. Introducción a python**

Numpy

Scipy

Matplotlib

### **4.3.2. Motor de flujos y preprocesado nipype**

### **4.3.3. Procesado de neuroimagen FSL**

### **4.3.4. Normalizado de imagen ANTs**

### **4.3.5. Machine Learning para neuroimagen Nilearn**

Introducción a sklearn

Extracción del mapa cerebral funcional

FastICA

CanICA

DictLearning

### **4.3.6. Preprocesado de series temporales fmri Nitime**

# **Capítulo 5**

## **Desarrollo**

### **5.1. Estructura del experimento**

#### **5.1.1. Estructura de directorios**

#### **5.1.2. Configuración del experimento**

### **5.2. Módulo preprocesado**

#### **5.2.1. Parametrización**

#### **5.2.2. Salidas**

### **5.3. Módulo extracción de mapa cerebral**

CanICA es un método ICA para el análisis de datos fMRI a nivel de grupo. Comparado con otras estrategias, aporta un modelo de grupo bien controlado, así como un algoritmo umbral que controla la especificidad y sensibilidad con un modelo explícito de la señal [2]

### **5.3.1. Parametrización**

### **5.3.2. Salidas**

## **5.4. Módulo extracción de regiones**

### **5.4.1. Parametrización**

### **5.4.2. Salidas**

## **5.5. Módulo para el cálculo de entropía**

### **5.5.1. Densidad Espectral de Potencia**

El módulo `algorithms.spectral` permite estimar la representación de las imágenes en el dominio de la frecuencia. Este módulo permite la utilización de varios métodos en el mismo API común.

Para obtener la PSD se utiliza el método de Welch a fin de determinar las características de potencia de la señal previamente procesada. Los valores que se obtienen son finitos y están divididos por el periodo de la señal. Con la PSD podemos conocer la dispersión de la señal en términos de potencia, por lo que serían parámetros de interés que permiten el aprendizaje de algoritmos de clasificación, además del cálculo de las técnicas no-lineales de análisis como es la SSE.

### **5.5.2. Entropía Espectral de Shannon**

La función que permite el cálculo de la SSE se basa en el siguiente algoritmo:

1. Se obtiene el espectro de la señal  $X(t)$
2. Se normaliza el PSD a fin de que pueda ser interpretado como una función de densidad
3. Finalmente se calcula la SSE usando la fórmula estandar para la entropía:

$$SSE = - \sum_{i=f1}^{f2} p_i \ln p_i$$

Donde  $f_1$  y  $f_2$  son las frecuencias de corte.

La SSE permite cuantificar la distribución de potencia del espectro de una señal. Un valor de SSE elevado indica que el espectro de la señal es uniforme y tiene una distribución en frecuencia bastante amplia, mientras que un valor bajo se corresponde con un espectro donde la potencia se encuentra condensada en un rango de frecuencias menor. Además, si se compara varias señales entre sí, un valor menor de Entropía Espectral sugiere que esa señal es más regular y predecible.

### 5.5.3. Entropía de permutación

En el capítulo 3 se explica el concepto de entropía de permutación, para clarificar este concepto se expone un ejemplo numérico de construcción de los patrones. Para una dimensión embebida  $D = 3$  el vector correspondiente con el instante  $s = 1$  es  $(3, 1, 4)$ , el vector es ordenado de forma ascendente, obteniendo  $(1, 3, 4)$ , y el correspondiente patrón de permutación  $\pi = (102)$ . Para  $s = 2$ , el vector con los valores es  $(1, 4, 1)$ , obteniendo la permutación  $\pi = (021)$ . Tener en cuenta que si dos valores son iguales serán asignados en orden temporal de aparición.

Para implementar la PE dada una serie temporal  $\{x_i\}$  de longitud N se ha seguido el algoritmo:

1. Se define el orden de la permutación  $n$ . Esto provee de la capacidad de establecer patrones  $\pi_j = (j = 1, \dots, n!)$  que se generará a partir de los números  $1, \dots, n$ . como se puede ver en la figura 5.1.

## Symbolic Dynamics and Permutation Complexity

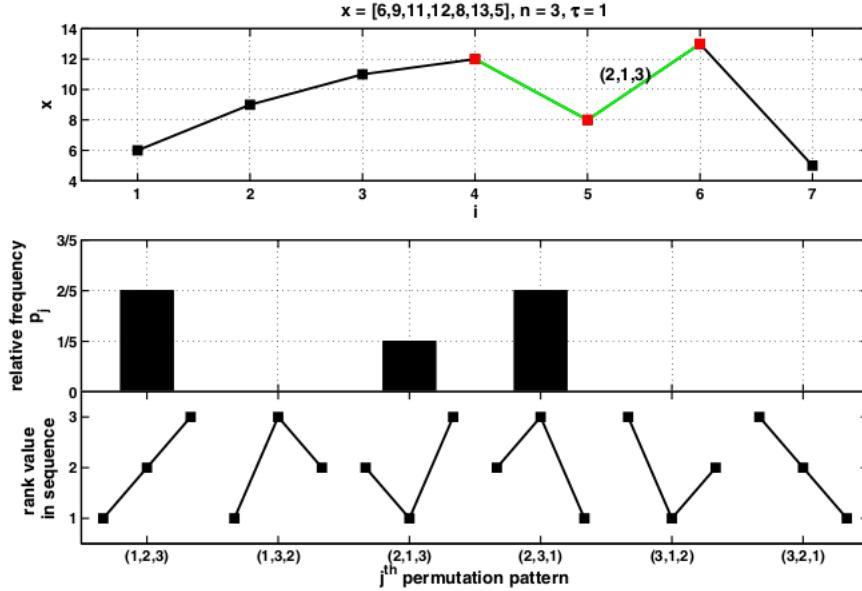


Figura 5.1: Ejemplo del cálculo de la entropía de permutación

2. Se crean las permutaciones dado el orden
3. Inicializar  $i = 1$  como el índice de la serie de tiempo considerada  $\{X_i\}_{i=1,\dots,N}$  y el contador  $z_j = 0$  para cada  $\pi_j$
4. Calcular el ranking de los valores en la secuencia  $x_i, \dots, x_{i+D-1}$  como  $r_i, \dots, r_{i+D-1}$ : Los indices de los valores en orden ascendente.
5. Comparar el ranking obtenido el paso anterior con todos los patrones de la permutación e incrementar el contador de patrones iguales  $\pi_j = r_i, \dots, r_{i+n-1}$  en uno  $z_j = z_j + 1$
6. En caso de que  $i \leq N - n - 1$  entonces se incrementará  $i$  en uno  $i = i + 1$  y comenzamos por el calculo del ranking de nuevo. En otro caso continuar con el siguiente paso.
7. Calcular la frecuencia relativa de todas las permutaciones  $\pi_j$  siguiendo

la ecuación:

$$p'_j = \frac{z_j}{\sum z_k}$$

y estimar su probabilidad  $p_j$

8. Realizar el cálculo de la entropía dada la ecuación ??

#### **Selección de parámetros**

[pe2]

##### **5.5.4. Parametrización**

##### **5.5.5. Salidas**

#### **5.6. Persistencia e informe de los resultados**

##### **5.6.1. Parametrización**

##### **5.6.2. Salidas**

# **Capítulo 6**

## **Estudio de resultados**

- 6.1. Resultados**
- 6.2. Discusión**
- 6.3. Conclusiones**
- 6.4. Líneas futuras**

# Apéndice A

## Glosario

**MRI** Imagen por resonancia magnética.

**FMRI** Imagen por resonancia magnética funcional.

**SMRI** Imagen anatómica por resonancia magnética.

**NIFTI** Estándar de imagen médica.

**DICOM** Nuevo estándar de imagen médica.

**BOLD** Del inglés Blood oxygenation level-dependent.

**TE** Del inglés Essential Tremor.

**SNR** Del inglés signal to noise ratio. Es el ratio o fuerza de la señal frente a la señal del ruido.

**ICA** Del inglés Independent Component Analysis. Procesado de señal multivariante.

# Bibliografía

- [1] Rajanikant Panda Abhishek Lenka Ketaki Swapnil Bhalsing. «Role of altered cerebello-thalamo-cortical network in the neurobiology of essential tremor». En: *Functional Neuroradiology* (2016).
- [2] G. Varoquaux et al. «A group model for stable multi-subject ICA on fMRI datasets». En: *NeuroImage* (2010).
- [3] Jo Ann Antenor y Joel S. Perlmutter. «Neuroimaging of Essential Tremor». En: *Handbook of Essential Tremor and other Tremor disorders*. 2000.
- [4] *BOLD fMRI: A Guide to Functional Imaging for Neuroscientist*. Springer, 2006.
- [5] Fatta B. Nahab Corneliu C. Luca. «Neuroimaging in Essential Tremor». En: *Neuroimaging of Movement Disorders*. 2013.
- [6] *DICOM PS3.10 2017a - Media Storage and File Format for Media Interchange*.
- [7] Anas Salah Eddin y col. «ICA-Based Connectivity on Brain Networks Using fMRI». En: *6th Annual International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering* (2013).
- [8] *Functional MRI: An introduction to Methods*. Oxford University press, 2001.
- [9] Asier Erramuzpe Ibai Diez. «Brain networks and tools».
- [10] Anderson Js., Dhatt HS y Ferguson MA. «Functional connectivity targeting for deep brain stimulation in essential tremor». En: *Neuroradiol* (2011).
- [11] Xiangrui Li y col. «The first step for neuroimaging data analysis:DICOM to NIfTI conversion». En: *Journal of Neuroscience Methods* (2016).

- [12] National Electrical Manufacturers y Association. *DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine*. 2017. URL: <http://dicom.nema.org/>.
- [13] Tor Wager Martin Lindquist. *Principles of fMRI 1*. 2017. URL: <https://es.coursera.org/learn/functional-mri>.
- [14] M. J. McKeown y col. «ANALYSIS OF FMRI DATA BY BLIND SEPARATION INTO INDEPENDENT SPATIAL COMPONENTS». En: *Human Brain Mapping* (1998).
- [15] Jonathan D Power y col. «Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI». En: *NIH Public Access* (2015).
- [16] Sarvi Sharifi y col. «Neuroimaging essentials in essential tremor: A systematic review». En: *Neuroimage: Clinical* (2014).
- [17] Stephen M. Smith. «Fast Robust Automated Brain Extraction». En: *Human Brain Mapping* (2002).